

## ·综述·

## DJ-1 与子痫前期关系的研究进展

杨婷婷, 颜建英<sup>△</sup>

**【摘要】** DJ-1 又名帕金森病蛋白 7 (Parkinson disease protein 7, PARK7) 属于 ThiJ/PfpI/DJ-1 超家族, DJ-1 是一种抗氧化剂, 抗氧化应激是其主要功能, 近年研究发现 DJ-1 在子痫前期 (preeclampsia, PE) 患者胎盘组织中表达水平升高, 推测 DJ-1 通过氧化应激途径参与子痫前期的发生发展。子痫前期是妊娠期特有疾病, 是导致孕产妇和新生儿发病率和死亡率增高的主要原因。但子痫前期的病因和发病机制尚在研究探讨, 其中氧化应激损伤参与子痫前期的发生发展是其中研究的一个热点, 就 DJ-1 在子痫前期中的作用机制进行综述。

**【关键词】** 先兆子痫; 氧化性应激; 活性氧; DJ-1

**Research Progress of the Relationship between DJ-1 and Preeclampsia** YANG Ting-ting, YAN Jian-ying. Department of Obstetrics and Gynecology, Fujian Provincial Maternity and Children Hospital, Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350000, China

Corresponding author: YAN Jian-ying, E-mail: yanjy2004@126.com

**【Abstract】** DJ-1, also known as Parkinson disease protein 7 (PARK7), belongs to the ThiJ/PfpI/DJ-1 superfamily of PARK7. DJ-1 is an antioxidant and antioxidant stress is its main function. In recent years, it is speculated that DJ-1 is involved in the development of preeclampsia through oxidative stress pathway. Preeclampsia (PE) is a special disease of pregnancy and a leading cause of both maternal and neonatal morbidity and mortality. However the pathophysiological mechanisms of PE remain poorly known, and the role of oxidative stress injury in the development of preeclampsia is a hot topic. The view summarized the mechanism of DJ-1 in preeclampsia.

**【Keywords】** Pre-eclampsia; Oxidative stress; Reactive oxygen species; DJ-1

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:373-377)

子痫前期 (preeclampsia, PE) 在全球发病率约为 3%~5%<sup>[1]</sup>, 是导致孕产妇和新生儿发病率和死亡率增高的主要原因<sup>[2]</sup>。但子痫前期的病因和发病机制尚在研究探讨, 其中氧化应激损伤参与子痫前期的发生发展是其中研究的一个热点。Sava 等<sup>[3]</sup>发现在子痫前期患者胎盘绒毛外滋养细胞 (extravillous trophoblasts, EVT) 增殖被抑制、侵袭力减弱和过度凋亡, 引起子宫螺旋动脉重铸失败以及胎盘浅着床, 因而认为胎盘氧化应激损伤在子痫前期的发病中起重要作用。DJ-1 作为一种抗氧化剂, 抗氧化应激是其主要功能, 近年研究发现 DJ-1 在子痫前期患者胎盘组织中表达水平升高, 推测 DJ-1 通过氧化应激途径参与子痫前期发生发展。本文就 DJ-1 在子痫前期中的作用机制综述如下。

## 1 DJ-1 生理功能

DJ-1 又名帕金森病蛋白 7 (Parkinson disease protein 7, PARK7), 最早认为 DJ-1 是线粒体依赖的一种癌基因, 近年研究证实 DJ-1 是一种多功能蛋白, 广泛存在于原核细胞及真核细胞中, 在人体 20 多种组织中广泛表达。参与氧化应激反应、细胞转化、转录调控等多种生物过程。

PARK7 为 DJ-1 的基因, 由 8 个外显子组成, 长 24 kb, 定位于 1p36。其中外显子 1a/b 的 mRNA 不编码蛋白质而被剪切, 外显子 2~7 包含开放性阅读框, 编码 189 个氨基酸残基的蛋白质, 称为 DJ-1 蛋白。对 DJ-1 蛋白结构研究发现, 其形状呈螺旋-片层-螺旋 (外周为 8 个  $\alpha$  螺旋, 中间为 11 个  $\beta$  片层) 的三明治结构, 属于 ThiJ/PfpI/DJ-1 超家族。

DJ-1 基因在生物进化过程中高度保守。DJ-1 蛋白的主要功能是抗氧化应激。在氧化应激时, DJ-1 可有如下 3 种方式参与氧化应激: ① DJ-1 蛋白通过自身被氧化清除活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS), 这是由 DJ-1 蛋白自身的生物特性决定的。因其自身含有 46 位、53 位、106 位这 3 个可被氧化的

基金项目: 福建省科技计划引导性项目 (2016Y0060), 福建省医学创新课题 (2017-CX-11)

作者单位: 350000 福州, 福建医科大学附属福建省妇幼保健院妇产科

通信作者: 颜建英, E-mail: yanjy2004@126.com

<sup>△</sup>审校者

半胱氨酸位点,其中在 DJ-1 的抗氧化应激过程起关键作用的是第 106 位半胱氨酸(C106),在氧化应激反应中半胱氨酸被氧化突变为丙氨酸, DJ-1 丧失正常的抗凋亡能力。②通过改变氧化应激的酶活性参与氧化应激,谷胱甘肽(glutathione)是抗氧化体系中的重要还原剂, DJ-1 表达上调能诱导氧化还原状态主调节器的表达,能调控谷胱甘肽合成的关键酶谷胱甘肽 S-转移酶  $\alpha 2$  (glutathione S-transferase  $\alpha 2$ , GST $\alpha 2$ ) 的表达量,进而增强机体的抗氧化能力<sup>[4]</sup>。③氧化还原敏感转录因子(nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2)是一种调节转录反应、调控各种还原性酶类表达的抗氧化剂,是细胞在氧化应激反应过程中起抗氧化作用的关键因子, DJ-1 能够通过破坏 Nrf2 与其抑制蛋白 Keap1 的结合,降低由 Keap1 介导的 Nrf2 泛素蛋白酶体降解的速率,最终稳定核内 Nrf2 蛋白水平,增加细胞对氧化应激的抵抗能力。

## 2 DJ-1 与线粒体氧化应激损伤

氧化应激是指机体或细胞内氧自由基的产生与清除失衡,导致 ROS 在体内或细胞内蓄积而引起的氧化损伤过程<sup>[5]</sup>。在正常生理条件下,ROS 在宿主防御、基因转录、调控突触可塑性与程序性细胞死亡过程中具有整合作用,少量的 ROS 不但不会对机体造成伤害,还与抗氧化系统保持相对平衡<sup>[6]</sup>。然而,一旦这种平衡被打破,导致机体内 ROS 产生增多,过量 ROS 累积会抑制线粒体电子传递链活性,引起生物大分子氧化应激损伤,造成细胞结构以及功能的破坏,参与疾病的发生<sup>[7]</sup>。

线粒体为主要耗氧器官,是氧化应激损伤发生的主要部位,也是产生氧化应激产物 ROS 的场所。线粒体产能维持细胞氧化还原平衡状态的主要功能单位是 5 条氧化呼吸链复合物,位于线粒体内膜上,分别为 NADH 氧化还原酶(复合物 I)、琥珀酸氧化还原酶(复合物 II)、细胞色素还原酶(复合物 III)、细胞色素 C 氧化酶(复合物 IV)和 ATP 合成酶(复合物 V)。它们不仅是 ATP 的重要来源,也是 ROS 产生的主要场所。正常情况下,线粒体呼吸链在传递电子过程中仅有少量电子漏出,引起氧分子单电子还原形成超氧阴离子,同时可部分还原成过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>),并进一步还原生成羟自由基( $\cdot$ OH),超氧阴离子与一氧化氮(NO)反应生成强氧化剂过氧亚硝酸盐( $\cdot$ ONOO<sup>-</sup>),这些统称 ROS。但是如果在病理状态下,线粒体 ROS 产生增多,导致恶性循环,引起细胞

的氧化应激损伤,造成线粒体功能障碍。反之,ROS 攻击的首要靶目标也将是线粒体本身,并且是造成其功能障碍的另一重要环节。首先,ROS 可导致呼吸链复合物亚基过氧化,使其活性下降,ATP 合成减少。其次,因线粒体 DNA (mitochondrial, mtDNA) 结构的特殊性,在氧化应激损伤时,更容易受到 ROS 的攻击,造成 DNA 的突变及拷贝的下降,导致呼吸链复合物亚基转录、翻译水平异常,多种线粒体蛋白合成障碍及呼吸链功能障碍,ROS 的产量积聚,从而形成恶性循环,导致线粒体功能障碍<sup>[8]</sup>。

在氧化应激时, DJ-1 可以自我氧化以保护细胞,防止活性氧诱导的细胞凋亡。质谱研究证实 DJ-1 被氧化后,其半胱氨酸氧化成半胱亚磺酸,同时等电点发生改变。半胱亚磺酸的形成是公认的氧化应激相关蛋白(如氧化还原酶)的重要转录后修饰方式。总之, DJ-1 可以自我氧化以保护细胞,防止活性氧诱导的细胞凋亡,因此认为其参与氧化应激反应。发生急性氧化应激损伤时, DJ-1 会通过自身氧化清除 ROS,从而丧失正常的抗凋亡能力<sup>[9]</sup>。而发生慢性或温和的氧化应激损伤时, DJ-1 能通过稳定 Nrf2 蛋白水平来增强机体抗氧化能力<sup>[10]</sup>;也可通过改变氧化应激的酶活性参与氧化应激, DJ-1 表达上调能诱导氧化还原状态主调节器的表达,能调控谷胱甘肽增强机体的抗氧化能力<sup>[11]</sup>。

多项研究证实 DJ-1 通过氧化应激损伤介入疾病的发病。Zhu 等<sup>[12]</sup>发现猪上皮细胞敲除 DJ-1 基因后,线粒体功能失调、ROS 生成增加以及线粒体自噬聚集增多。郭纪锋等<sup>[13]</sup>发现下调细胞中 DJ-1 的表达后,线粒体形态和功能的改变,主要有线粒体内 ROS 产量增加、膜电位降低,呼吸链受损,线粒体细胞肿胀,线粒体空泡变性。Zhang 等<sup>[14]</sup>发现在 DJ-1 过表达的神经母细胞中, DJ-1 能维持线粒体功能的完整性,可以观察到线粒体呼吸链复合体 I 活性增强,细胞内 ATP 含量增加。Tajiri 等<sup>[15]</sup>发现在 DJ-1 基因上调的大鼠神经元细胞中, DJ-1 能阻止线粒体 DNA 降解,线粒体膜电位降低,维持线粒体功能完整性。说明氧化应激时 DJ-1 能影响线粒体动力学及自噬现象、维持线粒体功能,因此推测 DJ-1 是通过细胞氧化应激的关键步骤的调控参与疾病的发生发展。

## 3 子痫前期与氧化应激

子痫前期是以全身血管内皮细胞损伤、血管阻力上升、组织强烈的炎症反应、血小板堆积以及凝血

系统激活为特点的系统性疾病<sup>[16]</sup>。目前认为全身小动脉痉挛, 胎盘等脏器血流灌注量下降及血管内皮细胞受损为子痫前期的基本病理生理变化<sup>[17]</sup>, 但子痫前期发病机制尚未完全阐明, 其中“二阶段”学说被大家所熟知<sup>[18]</sup>。第一阶段为临床前期, 表现为胎盘发育异常: 在妊娠过程中胎盘发育及胎儿发育的关键步骤在于子宫螺旋动脉滋养细胞的重铸, 正常妊娠过程需要胎盘对母体子宫组织进行浸润, 来自细胞滋养细胞的侵袭性 EVT 促进母体小动脉重塑。若出现胎盘滋养细胞浸润异常或子宫螺旋动脉重铸不足, 使胎盘低灌注, 导致胎盘浅着床, 进而导致第二阶段, 即临床症状的出现。第二阶段为临床期, 以高血压、蛋白尿以及其他器官损害为特征。而这两阶段的发展过程中主要的作用因素即为氧化应激<sup>[19]</sup>。发生氧化应激时, 活性氧及亲电子基团的生成增多, 损伤细胞膜的不饱和脂肪酸, 产生过氧化作用而产生大量过氧化产物, 导致组织损伤和细胞功能障碍, 最终导致疾病发生。

一方面血管内皮细胞会成为氧化应激产物(如自由基、脂质过氧化物)攻击的靶目标<sup>[20]</sup>, 胎盘组织中的螺旋小动脉内皮细胞受到损伤, 管腔变窄, 绒毛血液回流减少, 进一步加重局部组织的缺血、缺氧, 导致子痫前期发生一系列相应的病理性变化。并且过量的氧化应激产物进一步损伤胎盘组织中的血管内皮细胞, 产生炎症因子, 损伤的组织炎症因子又可激活机体的系统性炎症反应, 造成氧化应激的恶性循环。

另一方面, 氧化应激时脂质过氧化底物的增加也为其提供原料上的支持。由于子痫前期患者子宫螺旋动脉重铸不足, 导致缺血缺氧而能量不足, 此时母体会通过代偿性增加三酰甘油(triglyceride, TG)、游离脂肪酸含量(为正常孕妇 2~3 倍), 增强胰岛素抵抗反应来弥补。但脂质过氧化物水平增加, 特别是血管破坏因子 TG 和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)表达水平的升高, 引起子痫前期患者体内脂质过氧化物含量上升, 促进氧化应激正反应进行, 直接损伤血管内皮, 损伤的血管内皮细胞产生大量导致血管病理性收缩的血管收缩因子。并且加上血管保护因子高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)和载脂蛋白 A (apolipoprotein A, apoA)的降低, 子痫前期患者母体的血脂调节系统失代偿, 可引起子痫前期患者机体内一系列病理生理改变<sup>[21]</sup>。

参与氧化应激的酶活性改变也能加重氧化应激

损伤。酶系的抗氧化体系主要有谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、血红素氧化酶 1(haem oxygenase-1, HO-1)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 非酶系的抗氧化体系主要有铁蛋白、多种维生素和铜蓝蛋白等, 均对体内产生的自由基有一定的清除功能。Lim 等<sup>[22]</sup>研究发现对子痫前期患者应用烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶抑制剂能使其氧化应激产物 ROS 明显减少。Smith-Jackson 等<sup>[23]</sup>检测 ROS 的其他来源发现, 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)在子痫前期患者中也有不同程度增加。

近年研究发现, 胎盘滋养细胞线粒体损伤参与子痫前期的发病。Yu 等<sup>[24]</sup>对子痫前期患者胎盘滋养细胞线粒体结构进行研究, 发现线粒体有不同程度的肿胀, 线粒体脊结构消失, 线粒体发生退行性改变。Ding 等<sup>[25]</sup>证实在子痫前期组中胎盘滋养细胞线粒体 ROS 产生增多, 表明过量的 ROS 损伤胎盘滋养细胞线粒体, 参与疾病的发生。Myatt 等<sup>[26]</sup>对子痫前期患者胎盘线粒体呼吸链复合物进行研究, 发现子痫前期患者线粒体呼吸链复合物 I、IV 表达减少, 呼吸链复合物 III 活性下降, 而线粒体呼吸链复合物 I、III 位点能产生 ROS, 因此说明滋养细胞线粒体损伤在子痫前期发生发展中发挥重要作用。

#### 4 DJ-1 与子痫前期

妊娠过程中, 建立恰当的母胎关系至关重要, 而这需依托于滋养细胞正常增殖与侵袭的能力。滋养细胞发育过程是由相对缺氧环境向正常氧浓度环境的转变, 正常妊娠中, 在妊娠 10 周前因 EVT 侵入母体蜕膜阻塞血管导致胎盘处于生理性低氧状态, 此时低氧状态有利于滋养细胞的侵袭, 至妊娠 8~10 周达到高峰后绒毛间隙血流量开始增加, 滋养细胞周围氧分压升至正常氧浓度。若氧浓度环境转变异常, 或氧分压的感受失调, 造成滋养细胞侵袭能力下降, 将表现为妊娠中期血管重铸障碍, 由于子宫肌层血管收缩性强, 从而导致胎盘间歇性灌注, 造成反复缺氧复氧损伤。缺氧复氧可导致 ROS 产生, ROS 可以通过多条途径直接或间接地影响滋养细胞功能和胎盘功能, 形成恶性循环, 最终导致子痫前期发生。

氧化和抗氧化系统在正常妊娠母体内是以一种相对平衡的状态而存在<sup>[27]</sup>。在妊娠中晚期, 各种原因

引起胎盘血流灌注减少使胎盘再灌注,致使机体产生大量 ROS<sup>[28]</sup>。氧化应激可能导致血管内皮功能紊乱,引起全身小血管痉挛加剧以及胎盘浅着床,最终导致子痫前期发病<sup>[3]</sup>。

Kwon 等<sup>[29]</sup>发现子痫前期组胎盘组织滋养细胞上 DJ-1 蛋白的阳性染色较正常组显著增加,且 DJ-1 在与子痫前期发病密切相关的滋养层细胞上广泛存在并高表达,通过逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)检测证实子痫前期组的 DJ-1 mRNA 表达水平高于正常妊娠组。子痫前期患者胎盘 DJ-1 表达水平均高于正常孕妇,认为子痫前期患者的 DJ-1 可作用于胎盘滋养细胞,引起滋养细胞线粒体氧化应激损伤,导致胎盘功能障碍参与子痫前期发病。

## 5 结语

综上所述, DJ-1 可调控细胞对氧化应激的关键步骤,参与疾病发生发展。而氧化应激损伤在子痫前期发病过程中发挥重要作用,因此推测 DJ-1 在子痫前期的发病过程中发挥重要作用。子痫前期发病机制复杂,对 DJ-1 的深入研究将会为子痫前期的预防及其诊治提供新视角。

## 参 考 文 献

- [1] Kwiatkowski S, Kwiatkowska E, Rzepka R, et al. Development of a focal segmental glomerulosclerosis after pregnancy complicated by preeclampsia: case report and review of literature [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(10): 1566-1569.
- [2] Sonck J, Krantz D, Carmichael J, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(1): 126.e1-126.e13.
- [3] Sava RI, March KL, Pepine CJ. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(2): 220-227.
- [4] Salomone F, Li Volti G, Vitaglione P, et al. Coffee enhances the expression of chaperones and antioxidant proteins in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Transl Res*, 2014, 163(6): 593-602.
- [5] Hayashi G, Cortopassi G. Oxidative stress in inherited mitochondrial diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88(Pt A): 10-17.
- [6] Lubrano V, Balzan S. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease [J]. *World J Exp Med*, 2015, 5(4): 218-224.
- [7] Lepretti M, Martucciello S, Burgos Aceves MA, et al. Omega-3 Fatty Acids and Insulin Resistance: Focus on the Regulation of Mitochondria and Endoplasmic Reticulum Stress [J]. *Nutrients*, 2018, 10(3). Pii: E350.
- [8] Al Shahrani M, Heales S, Hargreaves I, et al. Oxidative Stress: Mechanistic Insights into Inherited Mitochondrial Disorders and Parkinson's Disease [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(11). Pii: E100.
- [9] Amatullah H, Shan Y, Beauchamp BL, et al. DJ-1/PARK7 Impairs Bacterial Clearance in Sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(7): 889-905.
- [10] Cuevas S, Yang Y, Konkalmatt P, et al. Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in the oxidative stress-dependent hypertension associated with the depletion of DJ-1 [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1251-1257.
- [11] Johnson WM, Golczak M, Choe K, et al. Regulation of DJ-1 by Glutaredoxin 1 in Vivo: Implications for Parkinson's Disease [J]. *Biochemistry*, 2016, 55(32): 4519-4532.
- [12] Zhu L, Mou C, Yang X, et al. Mitophagy in TGEV infection counteracts oxidative stress and apoptosis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 27122-27141.
- [13] 郭纪锋, 何丹, 王磊, 等. DJ-1 基因 L10P 突变导致氧化应激和线粒体功能障碍 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(12): 1285-1291.
- [14] Zhang Y, Gong XG, Wang ZZ, et al. Protective effects of DJ-1 mediated Akt phosphorylation on mitochondrial function are promoted by Da-Bu-Yin-Wan in 1-methyl-4-phenylpyridinium-treated human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187: 83-93.
- [15] Tajiri N, Borlongan CV, Kaneko Y. Cyclosporine A Treatment Abrogates Ischemia-Induced Neuronal Cell Death by Preserving Mitochondrial Integrity through Upregulation of the Parkinson's Disease-Associated Protein DJ-1 [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(7): 602-610.
- [16] Antza C, Cifkova R, Kotsis V. Hypertensive complications of pregnancy: A clinical overview [J]. *Metabolism*, 2017. [Epub ahead of print].
- [17] Gallos ID, Sivakumar K, Kilby MD, et al. Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis [J]. *BJOG*, 2013, 120(11): 1321-1332.
- [18] Seki H. Balance of antiangiogenic and angiogenic factors in the context of the etiology of preeclampsia [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93(10): 959-964.
- [19] Naljayan MV, Karumanchi SA. New developments in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2013, 20(3): 265-270.
- [20] Zhang N, Zhang Y, Zhao S, et al. Septin4 as a novel binding partner of PARP1 contributes to oxidative stress induced human umbilical vein endothelial cells injure [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 621-627.
- [21] 颜建英, 张东妹. 子痫前期患者血清脂联素表达水平与血脂代谢及胰岛素抵抗的相关性 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2012, 39(1): 88-91.
- [22] Lim R, Acharya R, Delpachitra P, et al. Activin and NADPH-oxidase in preeclampsia: insights from in vitro and murine studies [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(1): 86.e1-e12.
- [23] Smith-Jackson K, Hentschke MR, Poli-de-Figueiredo CE, et al. Placental expression of eNOS, iNOS and the major protein

·综述·

高同型半胱氨酸血症与子痫前期关系的研究进展

肖凡, 华绍芳<sup>△</sup>

**【摘要】** 子痫前期是妊娠期女性出现的高血压、蛋白尿等多种症状并存的一组疾病, 是导致孕产妇和围生儿死亡率增高的主要原因。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸, 是蛋氨酸的中间代谢物, 血浆 Hcy 水平受孕妇女亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性、叶酸以及维生素 B12 等因素的影响。正常妊娠女性血浆 Hcy 浓度较未孕女性降低。血浆 Hcy 水平升高可能通过氧化应激、血浆一氧化氮/内皮素水平失衡、胱硫醚 b 合成酶/胱硫醚 g 裂解酶/硫化氢通路等多种机制损伤血管内皮细胞, 参与子痫前期的发生发展过程。妊娠期动态监测孕妇血浆 Hcy 水平可能为子痫前期的早期预测和干预提供新的手段。

**【关键词】** 妊娠; 先兆子痫; 高同种半胱氨酸血症; 叶酸; 维生素 B12

**Progress on the Relationship between Hyperhomocysteinemia and Preeclampsia** XIAO Fan, HUA Shao-fang. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China (XIAO Fan); Department of Obstetrics, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China (HUA Shao-fang)

Corresponding author: HUA Shao-fang, E-mail: hsf1974@126.com

**【Abstract】** Preeclampsia is a group of diseases consist of hypertension and albuminuria during pregnancy, which is the main cause of the increased maternal and perinatal mortality. Homocysteine (Hcy) is a sulfur-containing amino acid, which is the intermediate metabolite of methionine. Plasma homocysteine levels are affected by methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, folic acid and vitamin B12 in pregnant women. The plasma hcy concentration in normal pregnant women was lower than that in non pregnant women. The increase of plasma homocysteine level can damage vascular endothelial cells through oxidative stress, plasma nitric oxide and endothelin imbalance and cystathionine b-synthase/cystathion-glycase/hydrogen sulfide pathway. Dynamic monitoring of plasma homocysteine levels during pregnancy may provide a new method for early prediction and intervention of preeclampsia.

**【Keywords】** Pregnancy; Pre-eclampsia; Hyperhomocysteinemia; Folic acid; Vitamin B12

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:377-380)

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期女性出现的高血压、蛋白尿等多种症状并存的一组疾病, 发病

作者单位: 300070 天津医科大学(肖凡); 天津医科大学第二医院产科(华绍芳)

通信作者: 华绍芳, E-mail: hsf1974@126.com

<sup>△</sup>审校者

率约 4%, 该组疾病严重影响母婴健康, 是孕产妇和围生儿死亡率增高的主要原因<sup>[1]</sup>。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸的中间代谢物, 循环 Hcy 水平是由多种机制决定的, 包括遗传和饮食因素, 在正常人血液循环中通常很低<sup>[2]</sup>。有关高同型半胱氨酸血症与心血管疾病的研究已取得重大进展,

components of caveolae in women with pre-eclampsia [J]. Placenta, 2015, 36(5):607-610.

[24] Yu H, Yang Z, Ding X, et al. Effects of serum from patients with early-onset pre-eclampsia, HELLP syndrome, and antiphospholipid syndrome on fatty acid oxidation in trophoblast cells [J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 292(3): 559-567.

[25] Ding GC, Chen M, Wang YX, et al. MicroRNA -128a -induced apoptosis in HTR-8/SVneo trophoblast cells contributes to pre-eclampsia[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 81:63-70.

[26] Myatt L, Muralimanoharan S, Maloyan A. Effect of preeclampsia on placental function: influence of sexual dimorphism, microRNA's and mitochondria[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 814: 133-146.

[27] González-Garrido JA, García-Sánchez JR, Tovar-Rodríguez JM, et al. Preeclampsia is associated with ACE I/D polymorphism, obesity and oxidative damage in Mexican women [J]. Pregnancy Hypertens, 2017, 10:22-27.

[28] McCarthy CM, Kenny LC. Mitochondrial [dys]function; culprit in pre-eclampsia?[J]. Clin Sci(Lond), 2016, 130(14): 1179-1184.

[29] Kwon HS, Hwang HS, Sohn IS, et al. Expression of DJ-1 proteins in placentas from women with severe preeclampsia [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 168(1):40-44.

(收稿日期: 2018-03-19)

[本文编辑 王琳]